Münster.1931.№12 Med Diss

Aus der Frauenklinik der Medizinischen Akademie Düsseldorf
Direktor: Professor Dr. med. H. R. Schmidt.

Ueber die Vorbehandlung von operablen u. inoperablen Cervix-Carcinomen mit 2,0 prozentigem Chloramin-Glyzerin, mit besonderer Berücksichtigung der bakteriellen Befunde

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Würde eines
doctor medicinae
durch die
Medizinische Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität
in Münster
in Gemeinschaft mit der
Medizinischen Akademie in Düsseldorf
vorgelegt von

Franziska Diel
aus Limburg/Lahn

Heidelberg 1931
Druck der Heidelberger Verlagsanstalt und Druckerei, Friedrich Schulze, G. m. b. H., Heidelberg.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Akademie in Düsseldorf und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität in Münster.

gez.: Manteufel,
Rektor der Medizinischen
Akademie in Düsseldorf.

gez.: Schmidt,
1. Berichterstatter.

gez.: Vogt,
Dekan der Medizinischen
Fakultät in Münster.

gez.: Esch,
2. Berichterstatter.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Eine beträchtliche Zahl von Collum-Carcinom-Erkrankungen gehen postoperativ an Verblutung, Pneumonie und Peritonitis zugrunde, und viele strahlenrefraktäre Carcinome haben schon bei einer geringen Steigerung der Dosis auch eine „Peritonitis oder geradezu unstillbare Blutungen" im Gefolge; das ist nach Wintz auf eine lokale Infektion des carzinomatösen Tumors zurückzuführen. Er schreibt [20]): „Beim Portio-Carcinom sind mehr als $^2/_3$ der Fälle, die zur Behandlung kommen, jauchig-eitrig. Die Infektionen werden durch verschiedene Keime hervorgerufen, hauptsächlich durch Coli-Bazillen und Staphylokokken, Hefe und Saprophyten, ebenso werden auch Streptokokken gefunden." Nach seinen klinischen Beobachtungen waren die strahlentherapeutischen Ergebnisse beim infizierten Portio- bzw. Cervix-Carcinom schlechter als beim nicht infizierten. Bakteriologische Untersuchungen von Valcke [18]) haben ergeben, daß in 60 % aller Fälle von Cervix-Carcinom der Tumor mit Streptokokken infiziert war.

Auf Grund dieser Tatsachen haben wir an der Frauenklinik der Medizinischen Akademie zu Düsseldorf zunächst bei 10 Kranken mit Collum-Carcinom versucht, wie sich die Infektion dieser Carcinome mit Chloramin-Glyzerin beeinflussen läßt. Als erstes wurde vor Beginn der Behandlung der Keimgehalt nach Art und möglichst auch nach Quantität festgestellt.

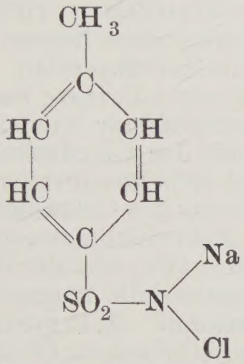
In allen Fällen konnten wir mittels des bakteriologischen Kulturverfahrens auf Blutagarplatten Staphylokokken, haemolysierende und auch anhaemolysierende Streptokokken züchten und mit Hilfe von Endoplatten das Vorhandensein von Coli-Bakterien, und das in großen Mengen nachweisen. Eine derartige Infektion der Gewebe macht natürlich die operative Prognose recht zweifelhaft und ist

auch für eine erfolgreiche Auswirkung der Strahlentherapie recht ungünstig. Zur Vermeidung der Peritonitis und der Infektion überhaupt ist deshalb eine desinfizierende Vorbehandlung, besonders des zerfallenden und oft verjauchten Carcinoms unbedingt indiziert.

Von den Desinfizienten, die heute noch in der Medizin angewandt werden, nehmen Sublimat und Silbernitrat aus der Reihe der Metalle, Wasserstoffsuperoxyd, die Farbstoffe Methylenblau und Trypaflavin und von den Halogenen Jod, vor allem in Form der Pregl'schen Lösung und Chlor eine besonders wichtige Stellung ein. Gerade das Chlor in wässriger Lösung oder als unterchlorige Säure gehört zu den wirksamsten Desinfizientien, die wir besitzen. In der neueren Literatur hat Wintz [20]) als Desinfektionsmittel vor der Strahlenbehandlung eine Verkupferung des Carcinomgewebes angegeben. Das Wesen der Methode „besteht darin, daß Kupferteilchen und Kupfersalzteilchen auf elektrolytischem bzw. kataphoretischem Wege in die Gewebe und wahrscheinlich auch in die Zellen hineingebracht werden und damit eine Erhöhung der Sekundärstrahlung hervorrufen. Das Präparat, das bei der Elektrolyse-Kataphorese in Anwendung kommt, ist Kupfer mit Selen, welch letzteres als selenige Säure wirkt. Beide sind für die Desinfektion sehr geeignete Mittel" [20]). Die Anwendung der Verkupferungsmethode wird von Wintz aber nur auf Fälle mit Coli- und Fäulnisbakterieninfektionen beschränkt. Die streptokokkeninfizierten Carcinome behandelt er mit Rivanol, Arsacetin und Jodoform, in Verbindung mit Glyzerin und Alkohol zur Förderung des Lymphstroms. In der hiesigen Klinik wurde nun eine allgemein gültige Methode zur Desinfektion des Carcinomgewebes angestrebt. Gestützt auf die bereits erwähnte Arbeit von Valcke [18]), der mit einer Chloramin-Therapie bei Cervix-Carcinom gute Desinfektionswirkung erzielte, verwandten wir eine 2,0prozentige Chloramin-Glyzerinlösung zur Vorbehandlung operabler und inoperabler Collum-Carcinome und prüften dieses Chloramin-Glyzerin auf seine bakterizide Wirkung.

Chloramin ist ein festes, organisches Chlorpräparat, das nach Dobbertin [14]) 12,6 % wirksames Chlor enthält. Und zwar ist es das

Mononatriumsalz des
p = Toluolsulfonchloramids



Die Reaktion der wässerigen Lösung haben wir uns so zu denken:

$$T - SO_2 \cdot N\overset{Na}{Cl} + H_2O =$$
$$= T - SO_2 \cdot NH_2 + NaOCl$$

(Toluol-Sulfamid) + (Na-hypochlorit).

Diese Zersetzung in Wasser geht nicht momentan und vollständig vor sich, sondern — und das entnehmen wir den chemischen Untersuchungen von Hailer[3]) —: „unzersetztes Präparat und Hypochlorit halten sich in einem gewissen Gleichgewicht. Verschwindet ein Teil des letzteren durch Oxydationsvorgänge oder andersartige Bindung, so zersetzt sich ein neuer Teil des gelösten Präparates, so daß stets eine gewisse Konzentration von dem bakterizid sehr wirksamen Hypochlorit in Lösung vorhanden ist. Das Sulfamid, das andere Spaltungsprodukt, besitzt kein Keimtötungsvermögen, auch nicht in gesättigter Lösung". Das Na-Hypochlorit zerfällt nun bei Gegenwart oxydabler Substanzen wieder in NaCl + 0. Dieser Sauerstoff in statu nascendi ist das Hauptdesinfizienz des Chloramins, nicht aber das vorhandene Chlor; denn es bildet sich ja gar kein aktives, freies Chlor, sondern immer wieder NaCl. Dessen Wirkung besteht nach Langstein[10]) darin, daß es eine starke Lymphorrhoe erzeugt und fäulniswidrig wirkt. Nur der aktive Sauerstoff, der in relativ großen

Mengen gebildet wird — Klimmer und Berger[6]) berechneten, daß 1 Liter o,25prozentiger Chloraminlösung 100 ccm Sauerstoff entwickelt — ruft eine direkte Schädigung der Mikroorganismen hervor. Der Hauptvorzug gegenüber anderen Desinfizientien, die auch aktiven Sauerstoff abspalten, wie z. B. H_2O_2, beruht eben darin, daß die Chloraminlösungen immer wieder neues Hypochlorit bilden, und daß somit das Gleichgewicht zwischen Hypochlorit und Sulfamid stets gewahrt wird.

Ein weiterer Vorzug des Chloramins ist seine Ungiftigkeit, die vor allem dem Sublimat gegenüber sehr zu betonen ist. Denn dieses läßt, wie alle Hg-Präparate, infolge der leichten Resorbierbarkeit, immer eine gewisse Intoxikationsgefahr befürchten. Klimmer und Berger injizierten mehreren Kaninchen Chloramin subcutan mit dem Ergebnis, daß erst „durch 1,25 g Chloramin auf 1 kg Lebendgewicht" die Tiere ad exitum kamen. Und Kühnemann[8]) stellte durch 32 Tierversuche fest: „Subcutane, peritoneale, stomachale, intramusculäre und intrauterine Applikationen der verschiedenen Konzentrationen ($^1/_4$—2,0prozentige Konzentrationen des Heyden'schen Präparates) haben in keiner Weise den Versuchstieren geschadet oder gar Krankheitserscheinungen hervorgerufen." Die besten Beweise für die Unschädlichkeit des Chloramins hat Lorenz[12]) im Jahre 1927 erbracht. Eine seiner Patientinnen schluckte irrtümlicherweise 2 Clorina-Tabletten à 0,5 g und erlitt außer „geringem Magendrücken" keinerlei Beschwerden. Lorenz selbst nahm daraufhin 3 Tabletten Clorina per os und trank 250 ccm Wasser nach. Er verspürte nicht die geringsten Beschwerden von Seiten des Magens, und die Urinuntersuchung am nächsten und den folgenden Tagen zeigte keinerlei abnorme Veränderungen des Harns. Ferner gebührt den Chloraminlösungen eine besondere Beachtung deswegen, weil sie die intakte Haut und Schleimhaut in keiner Weise schädigen. Das verdanken sie ihrer nahezu neutralen, nur wenig alkalischen Reaktion. Für 1,0prozentige Chloraminlösungen beträgt nach den Bestimmungen von Süpfle[16]) das PH = 8,0.

Chloramin ist außerdem ein vorzügliches Desodorans. So berichtet eine große Reihe Praktiker, z. B. Falk[2]),

Storch[15]) und Schauenstein[13]). Sie alle betonen gerade die geruchskorrigierende Eigenschaft der Chloraminspülungen bei zerfallenden Carcinomen, bei Fluor und Douglasabscessen, bei Stomatitis usw.

Hervorzuheben ist ferner die sekretorische Wirkung des Chloramins. Dobbertin[2]) beobachtete bei Behandlung größerer eitriger Wundflächen „anfangs vermehrte Sekretion und Abstoßung der eitrigen Beläge, dann bald darauf starkes Nachlassen der Sekretion". Klemm[5]) schreibt: „Bei Anwendung von $^1/_4$—$^1/_2$prozentigen Chloraminlösungen nahm nach den ersten 4—5 Spülungen die Wundsekretion bedeutend zu; es stießen sich viele eitrige und nekrotische Fetzen ab, die Wunde reinigte sich spontan. Nach 4—5 Tagen ließ die Wundsekretion nach." Und gerade diese Wundreinigung durch Abstoßung der vorhandenen Nekrosen infolge des anfangs so reichlich fließenden Sekretstroms sollte uns ein wichtiger Faktor sein für die Indikation der Cloramintherapie. Das Hauptgewicht bei der Chloraminbehandlung ist jedoch, wenn das Chloramin ein ideales Antisepticum sein soll, auf seine bakterizide Wirkung zu legen. In vitro ist dieselbe von sehr vielen Autoren recht günstig beurteilt worden. Die wichtigsten Untersuchungsergebnisse sind in Tabelle I (s. Anhang) zusammengestellt. Die bisher gefundenen Resultate lassen sich dahin zusammenfassen:

1. Das Chloramin zeigt in vitro eine ziemlich starke Bakterizidie, schon in recht niedrigen Konzentrationen, vor allem gegen Staphylokokken, Streptokokken und Coli-Bakterien.
2. Die bakterizide Wirkung ist im eiweißfreien Medium stärker als im eiweißhaltigen. Die Abtötung findet bei derselben Konzentration der Chloraminlösungen dort in erheblich kürzerer Zeit statt als in physiologischer NaCl-Lösung mit 50 % Blutserumzusatz.
3. Die sporozide Wirkung hat Jäckel[4]) in seinen Versuchen mit Milzbrandsporen zahlenmäßig nachgewiesen; aber auch Weibel[19]) betont in seiner Abhandlung „Ueber Chloramin-Heyden" dasselbe: „Das Chloramin-Heyden besitzt nicht nur auf die Wuchsformen eine hohe Bakterizidie, sondern weist auch sporoziden Effekt auf, da es auch zur Abtötung von

Milzbrandsporen führt, die durch Phenol und seine Derivate unbeeinflußt bleiben."

4. Dem Sublimat gegenüber weist Chloramin eine höhere Bakterizidie auf. Das geht aus den Resultaten der meisten Autoren, die Parallelversuche angestellt haben, hervor. Nur Langebartels[9]) beschreibt das Gegenteil. Abgesehen von Fetscher[2]), dessen Methode wir nicht ermitteln konnten, ist Langenbartels unter den angeführten Autoren der einzige, der seine Bestimmungen nach der Suspensionsmethode vornahm. Doch dürfte dieser Umstand kaum für die Differenz der Ergebnisse verantwortlich zu machen sein. Woher sie rührt, müssen wir offen lassen.

Das Ergebnis der tabellarisch verzeichneten bakteriologischen Untersuchungen der neun angeführten Autoren ist also der Nachweis einer starken Bakterizidie des Chloramins in vitro. Dem gegenüber tritt die eine Angabe Laubenheimers[11]) einer „sehr mäßigen keimtötenden Kraft" zurück.

Nach den guten Versuchsergebnissen in vitro interessiert es natürlich sehr, ob und wie intensiv die Bakterizidie des Chloramins in vivo ist. Wir haben aus diesen und den oben angeführten Gründen bei zehn Kranken mit Cervix-Carcinom vor, während und nach Behandlung mit Chloramin, und zwar in Glyzerin gelöst, mit Hilfe der Suspensionsmethode die Zahl der im Carcinom vorhandenen und auf Ascites-Agar gezüchteten Keime festgestellt.

II. Methodik.

Wir haben 10 Patientinnen mit Cervix-Carcinom an je 4 aufeinander folgenden Tagen mit 2,0prozentigem Chloramin-Glyzerin behandelt, und zwar in folgender Form: Ein mit dem Chloramin-Glyzerin gut durchtränkter Tampon wurde nach vorheriger zweimaliger Abtupfung des Carcinom-Kraters (mit einem ebenfalls gut durchtränkten Chloramin-Glyzerin-Tupfer) in die Scheide eingeführt, so daß der Tampon das Carcinom vollständig berührte. Dieser Tampon blieb jedesmal 24 Stunden liegen. Zur

Untersuchung wurde sowohl vor Beginn der Behandlung als auch immer unmittelbar nach Entfernung des Tampons aus dem Carcinom-Krater Sekret entnommen, und zwar bei den ersten drei Fällen mit Hilfe eines Diphtherietupfers; bei den sieben weiteren Fällen mit dem scharfen Löffel, um schon makroskopisch ein exakteres Maß für Mengengleichheit zu haben. Der scharfe Löffel wurde jedesmal gestrichen voll gefüllt, während bei der Tupferentnahme weder die aufgesaugte Sekretmenge noch der Druck bei Einführung des Tupfers in den Krater annähernd genau kontrolliert und gleichmäßig gestaltet werden konnte, zumal die einzelnen Entnahmen immer in einem Zwischenzeitraum von 24 Stunden erfolgten. Der Tupfer bzw. der scharfe Löffel mit dem entnommenen Material wurde in 2,5 ccm steriler Nährbouillon 5 Minuten lang geschüttelt. Aus der so entstandenen Bakterienaufschwemmung stellten wir durch Zugabe von entsprechenden Mengen steriler Nährbouillon verschiedene Verdünnungen her, die, mit Ascites-Agar vermischt, zu aeroben Kulturen in Petrischalen ausgegossen wurden.

Von jeder Verdünnung legten wir außerdem eine anaerobe Kultur an, und zwar nach der Fortner'schen Methode. Zu diesem Zweck wurden die Ascites-Agar-Platten mit Plastilin luftdicht auf einer Glasschale fixiert, auf der zuvor ein mit Agar getränktes und mit Prodigiosus beimpftes Zellstoffplättchen befestigt war. Die so angelegten anaeroben Kulturen wurden gleichzeitig mit den gewöhnlichen (aeroben) Ascites-Agar-Platten in den Brutraum (37° C) gebracht und bebrütet. Es war zu erwarten, daß in den Fortner-Platten zunächst ebenso aerobe Keime wuchsen wie in den aeroben Kulturen. Erst nach dem Verbrauch des Sauerstoffes durch die Prodigiosuskultur kam das Wachstum der aeroben Keime zum Stillstand, während gleichzeitig die anaeroben Keime angingen. Ein eventuelles Vorhandensein dieser letzteren mußte sich beim Auszählen der beiden gleichzeitig aus einer Verdünnung angelegten Fortner- und aeroben Ascites-Agar-Platten durch eine wesentlich höhere Zahl der Kulturen auf den ersteren kundtun. Die Zählungen wurden unter Benutzung einer Lupe und des Zählapparates von Wolffhügel vorgenommen. Die so gefundenen Keim-

zahlen wurden unter Berücksichtigung der vorhergegangenen Verdünnung auf 1 ccm der Ausgangsbouillon umgerechnet und die aus den einzelnen Verdünnungen berechneten Werte auf ihre Uebereinstimmung geprüft. Auf diese Weise hatten wir eine Kontrolle für die Genauigkeit der Untersuchung. In Tabelle II (s. Anhang) sind die so gefundenen Werte zusammengestellt.

Da sich im Laufe der Untersuchungen das Anlegen der anaeroben Kulturen als überflüssig erwiesen hat, wurden sie nur in den ersten 5 Fällen durchgeführt. Später begnügten wir uns mit den gewöhnlichen aeroben Ascites-Agar-Platten.

Die hohen Zahlenwerte gleich zu Beginn der Untersuchung im Fall III und noch mehr die unauszählbaren Kolonien im Falle IV haben uns des weiteren veranlaßt, die Zahl der Verdünnungen zu erhöhen. — Wo nach 48stündigem Aufenthalt im Brutofen die Anzahl der Kolonien auf den an den ersten der aufeinanderfolgenden Beobachtungstage angelegten Platten unauszählbar war (siehe Tabelle II, Fall IV und VII), wurden die Platten im Kühlraum so lange verwahrt, bis sämtliche Platten der ganzen Versuchsreihe 48 Stunden bebrütet waren. Dann erst schätzten wir durch Vergleich aller Platten untereinander die Menge der Kolonien ungefähr ab und trugen die Vergleichungswerte mit den Zeichen +, ++, +++, ++++ in die Tabelle II ein. Für die Genauigkeit der bakteriellen Untersuchungstechnik spricht die Uebereinstimmung der auf 1 ccm Nährbouillon umgerechneten annähernd gleichhohen Zahlenwerte der verschiedenen Konzentrationen, vor allem bei den Fällen mit den kleinen Zahlenwerten und bei den hohen Konzentrationen. Die besonders großen Differenzen in den Konzentrationen 0,001 und 0,0001 dürfen uns nicht wundernehmen, weil sie ja resultieren aus dem hohen Multiplikator (1000 bzw. 10 000), der für die Umrechnung in 1 ccm Nährbouillon benutzt werden mußte. Die absoluten Zahlen der Bakterienzählung haben im Einzelfalle überhaupt wenig Wert, sehr wohl aber der Vergleich verschiedener unter gleichen Verhältnissen erhobener Untersuchungsergebnisse untereinander.

III. Ergebnisse.

Das Wesentliche bei der Beurteilung unserer bakteriologischen Befunde ist Folgendes: Es fand sich in keinem der untersuchten Fälle ein Unterschied in der Keimzahl der aeroben und anaeroben Kulturen. Wir konnten vielmehr aus dem zerfallenden Tumorgewebe stets nur die bekannten Aerobier (Staphylokokken, Streptokokken, Coli) züchten. Anaerobe Keime waren weder vor noch nach der Behandlung mit Chloramin-Glyzerin nachzuweisen. Mit deren Auftreten nach der Behandlung mußten wir wegen der zwar nicht bakteriziden, aber doch deutlichen, wenn auch anders gearteten Tiefenwirkung des Chloramin-Glyzerins rechnen. Daß sie nicht auftraten, zeigte uns, daß bei unseren Kranken auch in den tieferen Schichten des Tumors keine anaeroben Keime vorhanden waren. In allen Fällen war eine starke Erhöhung der Keimzahl am Schlusse einer jeden Versuchsreihe festzustellen. Es geht dies besonders auffallend hervor aus den Fällen II, V, VI, VIII, IX und X (siehe Tabelle II); in Fall II, IX und X setzt die Zunahme der Bakterienkolonien gleich nach der ersten Tamponade ein (siehe Tabelle II nach 1 Tag); in Fall V und VIII ging die Keimzahl nach 2 Tagen erst zurück, um nachher anzusteigen. Alle Versuche stimmen darin überein, daß die Keimzahl am Ende wesentlich höher ist als vor der Behandlung. Eine bakterizide Wirkung des 2prozentigen Chloramin-Glyzerins in vivo ist daher auf diese Weise nicht festzustellen. Im Gegensatz dazu steht die in vitro einwandfrei erwiesene starke Bakterizidie (s. Tab. I) wässeriger und eiweißhaltiger Chloraminlösungen. Indessen die bakterizide Tiefenwirkung ist durchaus zu verneinen, vor allem bei diesen chronischen carcinomatösen Geschwüren, wo — „wie bei allen chronischen Wunden — die meisten und gerade die virulentesten Bakterien in der Tiefe sitzen, in den Wundwinkeln und Lymphspalten[9])“. Man darf wohl mit Recht behaupten, daß infolge der Chloramineinwirkung durch die starke Sekretion und die Auflockerung des Gewebes die in der Tiefe ruhenden Bakterien erst recht in sehr hohem Maße an die Oberfläche getrieben werden. Wie ist dieser Widerspruch zu erklären? Man kann sich

denken, daß die Chloramin-Glyzerin-Lösung infolge der starken wasseranziehenden Kraft des Glyzerins den Säftestrom des Carcinom-Kraters sehr fördert. Es kommt zur Wasseranziehung aus dem Gewebe in den Tampon. Durch diese oberflächliche Austrocknung des Gewebes, die bei allen Kranken auch makroskopisch deutlich sichtbar war, wurde sekundär eine Flüssigkeitsströmung aus den tieferen Schichten des Gewebes nach der Oberfläche zu angeregt und unterhalten. Mit dieser Lymphorrhoe, die wir nicht für eine Folge des Chloramins, sondern der wasseranziehenden Kraft des Glyzerins halten, werden die in der Tiefe des Carcinomkraters wuchernden Keime an die Oberfläche gespült. Die bakterizide Kraft des Chloramins im Tampon scheint nun, wenigstens in dieser Konzentration, nicht groß genug zu sein, um zu einer merklichen Abtötung der Keime an der Oberfläche des Tumors zu führen. Wahrscheinlich diffundiert aus der Glyzerinlösung nicht genügend Chloramin in das Gewebe über, was bei der Richtung des Flüssigkeitsstromes aus dem Gewebe in den Tampon auch nicht zu verwundern ist. Dazu kommt noch, daß die dreimalige Tamponade in dem carcinomatösen Gewebe Defekte setzt, Erosionen, die ihrerseits wieder einen günstigen Nährboden liefern für die vorhandenen Bakterien.

Es gelingt also nicht, durch Vorbehandlung der zerfallenden und verjauchten Carcinome mit 2 % Chloramin-Glyzerin in der von uns angewandten Form die bakterielle Infektion zu unterdrücken.

Hinsichtlich der anfangs erwähnten sonstigen Eigenschaften des Chloramins sind noch folgende Beobachtungen von Wichtigkeit:

Auch wir haben nie bei unseren Patientinnen irgendeine Affektion im Bereich der gesunden Haut und Schleimhaut wahrgenommen. Sehr wohl ist natürlich gerade dem Glyzerin hierbei ein besonderes Verdienst zuzuschreiben. In 4 Fällen allerdings klagten die Frauen wiederholt über starkes Brennen beim Betupfen des Carcinom-Kraters mit dem mit Chloramin-Glyzerin getränkten Tupfer und bei der Einführung des Streifens. Doch nie verspürten dieselben Patientinnen tagsüber dieses Brennen, solange der Tampon ruhig in der Scheide liegenblieb. Es scheint in

all diesen Fällen mehr eine subjektive Ueberempfindlichkeit schon gegen die Manipulation an sich vorgelegen zu haben.

Ferner konnten wir eine gute desodorierende Wirkung im Laufe der Behandlung feststellen. Das war am auffallendsten bei einer 53jährigen Patientin, einer Diabetikerin, die ein Portio-Carcinom hatte, wobei die Portio total zerfallen war und rechts anschließend an die Cervix sich eine daumendicke Infiltration vorfand. Die Frau wurde mit einem sehr übelriechenden Ausfluß in die Klinik eingeliefert. Doch schon nach der zweiten Chloramintamponade war der Foetor bedeutend gebessert, und am Schluß der Vorbehandlung war nicht mehr die geringste Spur üblen Geruches wahrzunehmen. Das wurde sogar von der Patientin selbst als besonders auffallend und angenehm empfunden und spontan von ihr geäußert.

Ebenso können wir in bezug auf die sekretorische Wirkung des Chloramins die oben angeführten Beobachtungen bestätigen. Auch wir stellten fest, daß die Sekretion dünnflüssiger und reichlicher wurde und dabei mit nekrotischen Gewebeteilchen durchmischt war. Nach 2 bis 3 Tamponaden war jedoch die Sekretion zum Stillstand gekommen, und zwar ohne daß eine Sekretstauung eintrat. Beides — die stärkere Sekretion ohne eine gleichzeitige Sekretstauung — dürfte wohl der hygroskopischen Wirkung des Glycerins zuzuschreiben sein.

Unsere Untersuchungen über die antiseptische Vorbehandlung lokal infizierter Collum-Carcinome mit 2,0prozentigem Chloramin-Glyzerin lassen sich dahin zusammenfassen:

Die fünf ersten Versuchsreihen ergaben keine wesentlichen Keimzahldifferenzen zwischen den aeroben und den entsprechenden anaeroben Kolonien. Die lokale Infektion der Collum-Carcinome wird nach unseren Untersuchungsergebnissen durch Aerobier, und zwar im wesentlichen durch Colibazillen, Staphylokokken, sowie haemolysierende und anhaemolysierende Streptokokken hervorgerufen.

In allen 10 Fällen beobachteten wir am Schlusse der Behandlung eine starke Erhöhung der Keimzahl gegenüber dem bakteriologischen Befunde vor der Tamponade. Bei 3 Fällen wurde ein Kolonienzuwachs gleich nach der

ersten Tamponade festgestelt. Bei 2 Fällen war „nach 2 Tagen“ — die Zahl der Keime noch einmal vermindert, aber dann stieg sie wieder beträchtlich an; bei 5 Fällen wurde nach einem vorherigen Rückgang ein rapider Anstieg beobachtet.

Eine bakterizide Tiefenwirkung des Chloramin-Glyzerins in vivo ließ sich nicht feststellen.

Die von uns beobachteten Vorzüge des Chloramins sind folgende: Chloramin schädigt nicht die intakte Haut und Schleimhaut. Chloramin ist ein gutes Desodorans. Chloramin vermehrt anfänglich die Wundsekretion und begünstigt dadurch die Abstoßung von nekrotischen Gewebeteilen. Das macht es zu einem guten Therapeuticum bei übelriechenden Ausflüssen, Abszessen u. a.

V. Zusammenfassung.

Die lokale Infektion der Collum-Carcinome, in der Hauptsache hervorgerufen durch Staphylokokken, Streptokokken und Coli-Bazillen, ist sehr oft die Ursache für die Entstehung von Blutungen und weitergehenden Infektionen im Anschluß an die Operation oder auch an die strahlentherapeutische Behandlung dieser Tumoren. Damit begründet sich die Nützlichkeit einer antiseptischen Vorbehandlung der operablen und inoperablen Collum-Carcinome. Wir haben sie mit 2,0prozentigem Chloramin-Glyzerin durchgeführt.

Das Chloramin ist wirksam durch den Stauerstoff in statu nascendi, der sich aus dem Hypochlorit des chlorierten Toluolpräparates abspaltet. Ein besonderer Vorzug hierbei ist, daß die Chloraminlösungen immer neues Hypochlorit bilden und somit das Gleichgewicht zwischen den beiden Spaltungsprodukten Hypochlorit + Sulfamid beständig gewahrt bleibt.

Hervorzuheben ist ferner die Ungiftigkeit des Chloramins und seine schwach alkalische, fast neutrale Reaktion, derzufolge es die intakte Haut und Schleimhaut nicht angreift. Chloramin hat außerdem eine vorzügliche desodorierende Wirkung, und es entfaltet eine vermehrte Sekretion mit gleichzeitiger Abstoßung nekrotischer Ge-

webeteilchen. Deshalb gerade eignet es sich vor allem zur Behandlung von übelriechenden Ausflüssen, Abszessen u. a.

In vitro zeigt Chloramin nach den vorliegenden Arbeiten eine einwandfreie Bakterizidie, vor allem gegenüber Staphylokokken, Streptokokken und Coli-Bakterien, die im eiweißfreien Medium allerdings bedeutend stärker ist als im eiweißhaltigen. Chloramin ist auch sporozid wirksam, wie Versuche mit Milzbrandsporen ergeben haben. Die Bakterizidie des Chloramins in vitro ist stärker als die des Sublimats.

In vivo konnten wir mit Chloramin-Glyzerin keine bakterizide Tiefenwirkung nachweisen, im Gegenteil beobachteten wir eine deutliche Keimvermehrung am Schluß der Behandlung. Eine Erklärung für diese Beobachtung, die den in vitro angestellten bakteriellen Untersuchungen widerspricht, ist vielleicht darin zu finden, daß die hygroskopische Wirkung des Glyzerins eine sehr starke Lymphorrhoe erzeugt, und daß mit diesem vermehrten Sekretstrom gerade die in der Tiefe des infizierten Gewebes sitzenden Keime erst recht an die Oberfläche getrieben werden. Wahrscheinlich genügt für diese dadurch an die Oberfläche hervorgerufene Keimvermehrung nun nicht mehr die Konzentration der Chloramin-Glyzerin-Lösung, um eine merkliche Keimverminderung herbeizuführen. Es gelangt auch vielleicht zu wenig Chloramin aus dem Tampon ins Gewebe, zumal ja infolge der starken Hygroskopie des Glyzerins der Säftestrom tamponwärts gerichtet ist anstatt zum Gewebe hin. Wenn nun aber trotzdem die operativen Fälle unserer Klinik, die mit einer dreimaligen Chloramin-Glyzerin-Tamponade vorbehandelt wurden, durchweg günstig — d. h. ohne postoperative Peritonitis usw. — abheilten, so mag das vielleicht darin liegen, daß Chloramin-Glyzerin eine Reihe Keime an der Oberfläche wohl abtötet und außerdem vielleicht die Pathogenität der durch den Lymphstrom aus der Tiefe emporgetriebenen Bakterien etwas herabsetzt.

Tabelle I In vitro

Name des Autors	Untersuchungs-methode	Bakterienart, an der die Versuche vorgenommen wurden	Medium, in dem die Bakterien gezüchtet wurden.
Köser 18)	Suspensionsmethode	Staph. pyog. aureus	guter Nährboden und 3% Traubenz.
		Bact. coli commune	
		Bacill anthracis	
		Bact. coli	
		Staphyl.	
		Staphyl.	
Hailer 17)		Staphylokokken	
		Paratyphus-B	
Klimmer und Berger 2)	Koch's Seidenfaden-Methode	Staph. pyog. aureus	eiweißhaltig (Blutstr. + phys. NaCl z. gl. Teil.)
			eiweißfrei (wässerig. Med.)
		Strept. pyog. bezw. equi	eiweißhaltig (Blutstr. + physiol. NaCl z. gl. Teil.)
Falk 13) Seligmann und Ditthorn		Typhusbazillen	im Stuhl
Fetscher 13)		Staphylokokken	wässrig.Med.
			b/50% Serumzusatz
Dold 20)	Suspensionsmethode	Staph. pyog. aureus	Bouillonkultur + physiol. NaCl + 50% Pferdeserum
			ohne Pf. Serum
		Streptokokken	eiweißfrei + 50% Pferdeserum
		Gonokokken	Ascites-Bouillon
Jäckel 14)		Milzbrandsporen	
		Coli	wässrig. Aufschwemmung
Langebartels 3)	Suspensionsmethode	Staphyl. aureus	B + 50% Pf. Serum
			wässrig
		Streptokokken	wässrig B + 50% Pf. Ser.
		Pyocyaneus	wässrig
Trautmann 9)	Koch's Seidenfaden-Methode	Staph. pyog. aureus	eiw.frei, physiol. NaCl
			eiwhalt. Blutstr. + physiol. NaCl zu gl. Teilen
		Strept. pyog. equi	eiwhalt. Blutstr. + physiol. NaCl.
Laubenheimer 11)		Staphylokokken	Bouillon

angestellte Versuche.

Konzentrat. der angewandt. Chl. Lösung	Ergebnisse: Abtötung in Min.	Ergebnisse: Entwicklungshemmung	Abtötg. bezw. Entwicklungshemmung unt. denselb. Bedingungen bei Anwend. v. Sublimat statt Chloramin
1 : 500			
0,5 %	in 1 Minute		
0,5 %	in 30 Minuten		
2,0 %	in 5 Minuten		
0,1 %	in wenig Minuten		
1,0 %	noch nicht	in 60 Min.	
3,0 %	in 30 Minuten		4 % noch nicht in 120 Minuten
5,0 %	in 2 Minuten		5 % noch nicht in 60 Minuten
1,0 %	in 3 Minuten		
1,0 %	in 60 Minuten		1 % auch in 60 Minuten
3,0 %	in 30 Minuten		4 % noch nicht in 120 Minuten
2,0 %	in 2 Stunden		
3,0 %	nach 30 Sek.		
1,0 %	nach 2 Minuten		
5,0 %	nach 10 Sekunden		
1,0 %	nach 2 Stunden		1 % Subl. noch nicht nach 3 Std.
3,0 %	nach 1 Stunde		
5,0 %	nach 20 Minuten		
1 : 200	15—20 Minuten		
1 : 100000	15—20 Minuten		
1/5 und 1 %	in 30 Minuten		
1/5 und 1,0 %	in 2 Stunden		
1/5 %	in 3—4 Minuten		
5,0 %	nach 9 Stunden		
3,0 %	nach 12 Stunden		
2,0 %	in 5 Sekunden		
1/2 %	in 90 Minuten		1/2 % auch in 90 Minuten
1/2 %	in 15 Minuten		1/2 % auch in 15 Minuten
1/2 %	in 10 Minuten		1/2 % schon in 5 Minuten
1/2 %	in 90 Minuten		1/2 % schon in 60 Minuten
1/2 %	in 20 Minuten		1/2 % schon in 15 Minuten
1/2 %	in 3 Minuten		1,0 % in 60 Minuten
0,1 %	in 60 Minuten		
1,0 %	noch nicht in 60'		
2,0 %	in 30 Minuten		
3,0 %	in 2 Minuten		5,0 % noch nicht in 60 Minuten
3,0 %	in 30 Minuten		4,0 % noch nicht in 120 Minuten
1,0 %	noch nicht in 5'		
1 : 5000	— (negativ)		

Tabelle II Zusammenstellung unserer bakteriellen Untersuchungsergebnisse.

Fall	Konzentration der Bouillon	Keimzahl vor der Behandlung		Keimzahl nach 1 Tag		Keimzahl nach 2 Tagen		Keimzahl nach 3 Tagen	
		aerob.	anaerob.	aerob.	anerob.	aerob.	anaerob.	aerob.	anaerob.
Pat. I Tupfer	0,5	2512	2298	244	232	220	230	3494	3620
	0,1	2440	2310	200	310	270	320	3960	3970
	0,05	2570	2340	280	320	240	280	4090	3840
Pat. II Tupfer	0,5	20	40	184	176	1462	1454	3096	2204
	0,1	60	70	220	240	1510	1520	2760	2820
	0,05	110	100	280	300	1640	1630	3240	3180
Pat. III	0,5	+	+	+	+	+	+	+	+
	0,2	6110	6800	1850	2140	5855	5355	9875	9090
	0,1	6840	7010	1945	2120	7300	6310	10020	9860
	0,05	7140	7360	2060	3340	9200	7800	8940	8900
	0,01	—	—	2140	3000	7900	5700	9600	9100
Pat. IV Löffel	0,5	++	++	+	+	+	+	+++	+++
	0,2	++	++	+	+	+	+	+++	+++
	0,1	++	++	+	+	+	+	+++	+++
	0,05	++	++	+	+	+	+	+++	+++
	0.01	+	+	+	+	+	+	++	++
Pat. V Löffel	0,5	3924	3736	4782	4674	3536	3498	++	++
	0,2	4335	4425	6225	5825	3090	3140	+	+
	0,1	5460	5370	7280	6990	3070	3080	42250	42560
	0,05	5900	5800	8500	8300	2500	2600	44100	42300
	0,01	6400	6600	8900	8800	3100	2900	51000	49000
	0,001	7000	7000	8000	8000	4000	5000	60000	60000
	0,0001	steril	steril	steril	steril	10000	10000	70000	70000
Pat. VI Löffel	0,5	3352	—	1440	—	+		+++	
	0,2	3585	—	1585	—	+		+++	
	0,1	3950	—	1670	—	17210		+++	
	0,05	4060	—	1500	—	20200		+++	
	0,01	5200	—	5500	—	20400		++	
	0,001	5000	—	5000	—	20000		+	
	0,0001	steril	—	steril	—	20000		2910000	

Pat. VII Löffel	0,5	++		++		+		++++
	0,2	++		++		+		++++
	0,1	++		++		+		++++
	0,05	++		++		+		+++
	0,01	++		++		+		+++
	0,001	+		+		+		+++
	0,0001	steril		2000000		1000000		++
Pat. VIII Löffel	0.5	328		++		++		++++
	0,2	360		++		++		++++
	0,1	340		++		+		++++
	0,05	280		++		39080		+++
	0,01	500		+		46400		+++
	0.001	1000		+		49000		+++
	0,0001	steril		steril		60000		+++
Pat. IX Löffel	0,5	50		520		1880		+++
	0,2	60		575		2200		+++
	0,1	80		580		2760		++
	0,05	80		600		2100		+
	0,01	200		800		3100		161300
	0,001	1000		1000		5000		177000
	0,0001	steril		steril		10000		390000
Pat. X Löffel	0,5	1066		+		+++		+++
	0,2	1040		+		++		+++
	0,1	1160		21550		++		+++
	0,05	1580		26420		+		++
	0,01	10000		26500		285600		++
	0,001	15000		39000		353000		+
	0,0001	10000		50000		360000		+

Literatur.

1. Dold: Münchner Med. Wo. Nr. 14, S. 432. 1921. Ueber Chloramin als Desinfektionsmittel.
2. Falk: Zeitschr. f. Desinfektions- und Gesundheitswesen. H. 1, S. 1. 1925. Ueber Chloramin-Heyden.
3. Hailer: Zentr.Bl. f. Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten 89, S. 2. 1922. Die chemischen Grundlagen der Desinfektionswirkung.
4. Jäckel: Zeitschr. f. Desinfektions- und Gesundheitswesen, H. 11/12, S. 2. 1928. Praktische Versuche mit Chloramin-Heyden und Rohchloramin-Heyden als Desinfektionsmittel.
5. Klemm: Tierärztliche Rundschau Nr. 23, S. 463. 1921. Chloramin-Heyden.
6. Klimmer und Berger: Dtsch. tierärztl. Wochenschr. Nr. 40, S. 508. 1921. Ueber die Desinfektionswirkung des Chloramins-Heyden.
7. Köser: Zentr.Bl. f. Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten B. 99, S. 164. 1926. Ueber die Desinfektionswirkung von Chloramin (v. Heyden).
8. Kühnemann: Tierärztliche Rundschau Nr. 7, S. 143. 1922. Vergleichende Untersuchungen über die Dakinsche Lösung und ein ähnliches Präparat, Chloramin-Heyden.
9. Langebartels: Dsch. Ztschr. f. Chirurg. B. 191, S. 287. 1925. Untersuchungen über die Verwendbarkeit des Chloramins in der Wundbehandlung.
10. Langstein: Wiener Med. Woschenschr. Nr. 51, S. 1533. 1926. Das Chloramin in der Chirurgie.
11. Laubenheimer: Ztschr. f. Hygiene und Infektionskrankheiten, B. 100, S. 433. 1923. Zur chemischen Desinfektion tuberkulösen Auswurfs.
12. Lorenz: Mediz. Klinik Nr. 9, S. 326. 1927. Die Verwendung von Gyneclorina zu vaginalen Spülungen.
13. Schauenstein: Wiener Med. Wochenschr. Nr. 36, S. 1210. 1927. Erfahrungen über die Behandlung des Fluor genitalis mit Gyneclorina.
14. Schiemann-Wreschner: Ztschr. f. Hygiene und Infektionskrankheiten, B. 95, S. 424. 1922. Ueber die Wirkung verschiedener Antiseptica gegen Wundinfektion mit Streptokokken.

15. Storch: Zentralblatt f. Gynäkologie, B. 30, S. 1658. 1924. Ueber Chloramin-Heyden und seine Anwendung in der Geburtshilfe, Wochenpflege, Gynäkologie.

16. Süpfle: Arch. f. Hygiene, B. 97, S. 176. 1926. Ueber den Mechanismus der Desinfektionswirkung von Chlorkalk und Chloramin-Heyden.

17. Trautmann: Tierärztliche Rundschau, Nr. 23, S. 468. 1922. Chloramin-Heyden und seine Verwendung in der Veterinärmedizin.

18. Valcke: Strahlentherapie, B. 25, S. 649. 1927. Ein Beitrag zum Versuch der Desinfizierung des Cervix-Carcinoms.

19. Weibel: Wiener Med. Wochenschr. Nr. 42, S. 1331. 1928. Ueber Chloramin-Heyden.

20. Wintz: Strahlentherapie, B. 25, S. 12. 1927. Gründe für Mißerfolge in der Strahlentherapie des Carcinoms.

Zum Schlusse danke ich Herrn Professor Dr. Schmidt für die Ueberlassung des Themas und des Krankenmaterials.

Herrn Professor Dr. Manteufel bin ich für die freundliche Aufnahme und Unterweisung in seinem Institut ebenfalls sehr zu Dank verpflichtet.

Lebenslauf.

Am 30. Juli 1903 wurde ich, Franziska Diel, zu Limburg (Lahn) geboren. Ich besuchte von Ostern 1910 bis 1912 die Volksschule meiner Vaterstadt, sodann bis Ostern 1920 das Lyzeum der Marienschule Limburg (Lahn). Ostern 1920 kam ich in das Oberlyzeum dieser Anstalt und legte Ostern 1923 die Reifeprüfung des Oberlyzeums ab. Im Anschluß daran absolvierte ich die Seminarklasse des Oberlyzeums und bestand Ostern 1924 die Lehramtsprüfung zum Unterricht an Lyzeen, höheren Töchterschulen, Mittel- und Volksschulen. Ostern 1924 wurde ich an der Universität zu Frankfurt (Main) immatrikuliert, und zwar in der Philosophischen Fakultät. Ostern 1925 machte ich die Ersatzreifeprüfung realgymnasialer Richtung an der Studienanstalt Schillerschule Frankfurt (Main). Dann widmete ich mich dem Studium der Medizin. Ich blieb bis zur medizinischen Vorprüfung 25. April 1927 an der Universität Frankfurt (Main). Meine klinischen Studien erledigte ich in Göttingen (S.S. 1927 und W.S. 1927/1928, München (S.S. 1928) und an der Medizinischen Akademie zu Düsseldorf (Rhein) vom W.S. 1928/1929 bis März 1930. Im Anschluß daran machte ich mein Medizinisches Staatsexamen, das ich am 20. Juni 1930 bestanden habe.